



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

DOENÇA CARDIOVASCULAR ASSOCIADA AO VIH

Gonçalo João Guidi Matias Lima

Orientador: Dra. Margarida Maria de Mendonça Correia e França

Porto, 2016

Índice

Resumo.....	4
Palavras Chave.....	5
Introdução.....	6
Factores de Risco Tradicionais	8
Gordura Corporal	8
Dislipidemia	9
Resistência à insulina e diabetes	10
Tabagismo.....	10
Hipertensão Arterial (HTA).....	11
Risco Cardiovascular.....	12
Efeito da TARc no risco de DCV	13
Inibidores da Integrase	14
Actividade Imunológica e Doença Cardiovascular.....	15
Linfócitos T	15
Monócitos e Macrófagos.....	15
Activação imunitária sustentada apesar da TARc	17
Controladores Elite	18
Conclusão.....	19
Referências Bibliográficas.....	20
ANEXOS.....	25
Anexo 1	26

Resumo

Mundialmente, estima-se que 36.9 milhões de pessoas estejam infectadas com o Vírus da Imunodeficiência Humana. O desenvolvimento da terapêutica antirretrovírica combinada conduziu a um aumento da esperança média de vida e permitiu o aparecimento de doenças crónicas relacionadas com factores de risco comuns à população geral. Assim, a doença cardiovascular assumiu-se como uma das principais causas de morbimortalidade neste grupo, com uma maior incidência quando comparada com a população geral e, à medida que esta população começa a envelhecer, acredita-se que a prevalência de eventos cardiovasculares vá aumentar.

Esta revisão bibliográfica tem o intuito de reunir a principal informação conhecida até ao momento sobre quais os factores que mais contribuem para a maior incidência de eventos neste grupo.

Ao longo deste artigo e à luz do conhecimento actual, será discutido o papel dos factores de risco tradicionais no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, assim como o papel de factores de risco específicos de doentes com o VIH, papel este que parece ser preponderante no desenvolvimento destas patologias.

Tornou-se evidente ao longo desta revisão que, nestes doentes, à medida que a esperança média de vida aumenta, a incidência e a prevalência de doenças cardiovasculares vai aumentar caso não sejam tomadas medidas específicas. Para isso contribuem tanto os factores de risco tradicionais, como os específicos inerentes à própria infecção. É assim necessário um controlo mais rigoroso e mais proactivo destes factores de risco, assim como o desenvolvimento de fármacos com menores efeitos metabólicos e com maior capacidade de atenuar os efeitos inflamatórios e imunológicos provocados pela infecção, que parecem ter um papel crucial no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Palavras Chave

Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Terapêutica antirretrovírica combinada (TARc)

Doenças Cardiovasculares (DCV)

Factores de risco

Aterosclerose

Imunidade

Inflamação

Introdução

Mundialmente, estima-se que 36.9 milhões de pessoas estejam infectadas com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Com a introdução e a globalização da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc), a mortalidade associada a esta infecção tem vindo a diminuir (WHO 2014). O VIH passou assim de uma infecção com uma elevada taxa de mortalidade, para uma doença crónica controlada. Assim, nos países onde a TARc está amplamente disponível, a principal causa de morte em doentes com VIH deixaram de ser os eventos relacionados directamente com as doenças oportunistas e, passaram a ser outras doenças como as relacionadas com a doença hepática, as neoplasias e os eventos cardiovasculares, doenças comuns à população em geral. Uma vez controlada a infecção e com o aumento da esperança de vida, o foco passou a ser o controlo e tratamento de doenças crónicas como a aterosclerose, hipertensão e dislipidemia, já que se estima que a prevalência de eventos cardiovasculares neste grupo vá aumentar (Smit M et al 2015). A doença cardiovascular (DCV) assumiu-se assim como uma das principais causas de morbimortalidade neste grupo (Miller CJ et al 2014) e a doença arterial coronária (DAC) tornou-se uma das principais causas de morte em doentes sob TARc (Hasse B et al 2011; Morlat P et al 2014).

Doentes com VIH apresentam uma maior prevalência dos factores de risco tradicionais para DCV. No entanto, vários estudos demonstram que, mesmo ajustando este risco para a população geral, este grupo continua a apresentar uma maior prevalência de DAC. (Klein D et al 2002; Currier JS et al 2003; Triant VA et al 2007; Obel N et al 2007; Lang S et al 2010; Durand M et al 2011; Freiberg MS et al 2013; Paisible AL et al 2015). Acredita-se assim que mecanismos relacionados com a própria infecção em si possam contribuir para o desenvolvimento destas doenças.

Actualmente, muitos estudos têm-se baseado em técnicas de imagem não invasivas, com o intuito de avaliar as artérias carótidas e coronárias para investigação de doença subclínica (Zanni MV et al 2014). O espessamento da camada intima-média das carótidas (EIMC), a visualização intra-luminal de placas por angiografia coronária por TAC (ACTAC), e o score de cálcio das artérias coronárias (sCAC) têm sido algumas das técnicas utilizadas (Goff DC Jr et al 2014). Diversos estudos baseados no EIMC, revelaram que doentes VIH possuem uma maior incidência de aterosclerose subclínica quando comparados com um grupo não

infectado (Hulten E et al 2009; Grunfeld C et al 2009). Contudo, o mesmo não se verificou em estudos baseados no sCAC, o que pode ser explicado por nem todas as lesões coronárias estarem relacionadas com o cálcio (Hulten E et al 2009). Esta explicação foi apoiada por estudos baseados no ACTAC, onde se verificou uma maior prevalência de aterosclerose coronária subclínica em doentes VIH, especialmente devido a placas não calcificadas, mesmo após correcção dos factores de risco cardiovascular tradicionais (Lo J et al 2010; Post WS et al 2014). Estes estudos sugerem que, factores relacionados com a infecção pelo VIH estão na origem do desenvolvimento mais precoce de aterosclerose coronária assim como de um fenótipo único da placa aterosclerótica que é potencialmente mais susceptível à ruptura.

O objectivo desta revisão é discutir qual o papel dos factores de risco tradicionais vs factores de risco relacionados com a infecção pelo VIH, no desenvolvimento de DCV neste grupo de doentes.

Factores de Risco Tradicionais

Factores de risco tradicionais para DCV, como tabagismo, dislipidemia, hipertensão e diabetes, são mais prevalentes em doentes com VIH tal como reportaram *Triant et al* (2007), quando comparados com doentes não infectados. Estima-se também que a prevalência de tabagismo possa ser até 3 vezes superior neste grupo (Tesoriero JM et al 2010). Contudo, apesar de um padrão de maior risco para DCV, a estimativa da prevalência actual difere de estudo para estudo muito por culpa das diferenças nas populações e nos diferentes critérios de diagnóstico.

O efeito dos primeiros antirretrovirais [inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR) e inibidores da protéase (IP)] na dislipidemia, na lipodistrofia e na diabetes, contribuíram muito provavelmente para um aumento na prevalência dos factores de risco tradicionais. No entanto, à medida que novos fármacos com menos efeitos metabólicos foram sendo desenvolvidos (tal como os inibidores da integrase), este contributo será menos relevante. A prevalência aumentada de factores de risco tradicionais em doentes com VIH tem vindo a ser associada a um risco aumentado de DAC. No estudo D:A:D (Worm SW et al 2009; Worm SW et al 2011) a dislipidemia e a diabetes foram associadas a um risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio (EAM). *Triant et al* (2007) estimaram que a hipertensão, a dislipidemia e a diabetes eram responsáveis por 25% do aumento de risco de EAM. Num estudo realizado por *Paisible et al* (2015) verificou-se uma maior incidência de EAM em doentes com VIH quando comparado com doentes com o mesmo perfil de risco cardiovascular, mas sem a infecção. Estes estudos sustentam a hipótese de existirem mecanismos directamente relacionados com a infecção e, que desempenham um papel central no desenvolvimento de DAC.

Gordura Corporal

O tratamento com alguns antirretrovirais está fortemente associada a lipodistrofia (híper ou lipoatrofia subcutânea e acumulação de gordura a nível central). Esta acumulação de gordura a nível central traduz-se por uma redistribuição da gordura que se acumula em torno das vísceras (Grunfeld C 2002), sendo mais comum em mulheres do que em homens (Galli M et al 2003).

O início da TARc leva a que, inicialmente, ocorra um aumento da gordura central. Este aumento, observado em 20-35% dos doentes ao longo de 12-24 meses, estabiliza ao fim dos 2/3 primeiros anos de terapêutica (Martinez E et al 2001; Heath KV et al 2002).

As classes de fármacos utilizadas e a duração do tratamento estão fortemente relacionados com a lipoatrofia. Esta relação é claramente evidente quando, na terapêutica combinada, se associam dois INTR e um IP (Dube M et al 2002; Mallon PW et al 2003). Isto deve-se a: por um lado, os IP inibem a lipogénese, a diferenciação de adipócitos e estimulam a lipólise (Dowell P et al 2000; Lenhard JM et al 2000); por outro lado os INTR (principalmente a estavudina quando combinada com a didanosina), levam a lesão mitocondrial (Dube M et al 2002; Mallon PW et al 2003). Acredita-se também que, como os fármacos desta classe levam à depleção de DNA mitocondrial, isto desempenha um papel também na lipoatrofia (Nolan D et al 2003). De referir que os INTR acima, já quase não são usados. No entanto, mantém-se algum uso da zidovudina, esta também associada aos efeitos acima descritos.

A alteração da composição da gordura corporal foi também verificada em doentes com VIH que nunca estiveram sob TARc (Lichtenstein KA et al 2001). Contudo, a grande maioria das alterações ocorre como resposta à TARc, quando a carga viral se encontra marcadamente diminuída.

Dislipidemia

A infecção pelo VIH está também relacionada com o aumento dos níveis de colesterol total e de triglicéridos. No início da infecção e, antes da introdução da TARc, os níveis de colesterol total, de LDL e HDL diminuem e os níveis de triglicéridos aumentam. Com a introdução da terapêutica, os valores de LDL sobem para os valores pré-infecção do doente, aumentando assim os níveis de colesterol total, não se alterando, no entanto, os valores de HDL que se mantém baixos (Riddler SA et al 2003).

Torna-se assim evidente que as diferentes classes de fármacos e mesmo os diferentes fármacos da mesma classe, desempenham um papel no desenvolvimento da dislipidemia. Esta influência está mais bem estudada em relação aos IP onde foi demonstrado que alguns fármacos desta classe aumentavam o colesterol total. Os doentes que alteram o seu esquema terapêutico e deixam de tomar IP vêem os seus níveis de HDL aumentar. O ritonavir foi associado ao aumento da síntese hepática

de triglicerídeos e ao aumento dos níveis plasmáticos do mesmo (Lenhard JM et al 2000), associação esta que não foi encontrada com o atazanavir (Murphy RL et al 2003).

Defende-se também que a própria infecção viral, os reagentes de fase aguda e as citocinas circulantes, podem também desempenhar um papel na patogénese da dislipidemia (Christeff N et al 2002).

Resistência à insulina e diabetes

Quando comparados com a população geral e, ajustando ao género e ao Índice de Massa Corporal (IMC), os doentes com VIH têm uma maior propensão a desenvolver insulino-resistência e diabetes *mellitus* (Hadigan C et al 2001).

A TARc altera a homeostasia da glucose e dos lípidos. Estudos *in vitro*, demonstraram a influência dos IP na indução de insulino-resistência, ao reduzirem o transporte de glucose mediado pelo transportador GLUT-4 (Murata H et al 2000) e induzirem a diminuição da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas (Woerle HJ et al 2003). Contudo, a indução da insulino-resistência continua a ser o efeito mais preponderante (Woerle HJ et al 2003).

O efeito dos fármacos na redistribuição da gordura corporal, por si só, pode conduzir também a um aumento da resistência à insulina. O aumento da gordura central visceral está associado a um estado crónico de hiperinsulinemia e a um aumento também da resistência à insulina. Assim, apesar dos INTR não levarem a um aumento da resistência à insulina, como desempenham um papel na redistribuição da gordura corporal, acabam por contribuir para o mesmo efeito.

Tabagismo

É o factor de risco mais importante e mais facilmente modificável, no desenvolvimento de DCV neste grupo de doentes. A percentagem de fumadores activos estima-se ser até 3 vezes mais alta do que na população geral (Wallace J et al 1993). A longo prazo, o tabaco promove a aterosclerose através da disfunção endotelial e de alterações no metabolismo dos lípidos.

No estudo SMART (Lifson A et al. (2010), o risco de eventos coronários agudos ou de neoplasias não relacionadas com o VIH era duas vezes mais alta no grupo de fumadores activos quando comparado com o grupo de não fumadores.

A contribuição do tabaco e do VIH no desenvolvimento de aterosclerose (Grunfeld C et al 2009) e de DCV (Savès M et al 2003), são factores independentes que podem ser comparáveis em intensidade.

A cessação tabágica desempenha assim um papel crucial na prevenção destas doenças. Possivelmente este papel pode ser superior ao da alteração dos fármacos do esquema terapêutico, ou mesmo superior à utilização de fármacos para combater a dislipidemia.

Hipertensão Arterial (HTA)

Não existe nenhuma relação estabelecida entre a infecção pelo VIH e o desenvolvimento de HTA. No entanto, certos estudos demonstram que, em indivíduos infectados e sob TARc, esta é mais comum quando se utilizam IP, inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR) ou ambos. Acredita-se que estes fármacos, ao estarem associados a um aumento do IMC, possam contribuir para estas observações. O que parece evidente é uma maior percentagem de doentes mal controlados em relação à população geral, o que propicia o desenvolvimento de DCV.

Risco Cardiovascular

A European AIDS Clinical Society (EACS) recomenda que a todos os doentes com VIH seja calculado o risco cardiovascular através da utilização da equação de Framingham (ou outra de acordo com as *guidelines* do país em questão).

A equação de Framingham é um algoritmo género específico que permite obter, a 10 anos, uma estimativa do risco de desenvolver DAC. Este risco é calculado tendo por base os seguintes parâmetros: dislipidemia, idade, género, tabagismo, colesterol total e hipertensão ou medicação para esta. Aplicada a equação, cada doente é inserido em uma de 3 categorias: baixo risco (< 10%), risco intermédio (10-20%) e alto risco (> 20%). É necessário ter em conta que estas categorias são arbitrárias, e cada doente deve ser considerado de forma individual com base na sua história clínica.

A sua utilização permite, tanto ao clínico quanto ao doente, prever eventuais benefícios individuais em relação a alteração de estilos de vida e uso de medicação, consoante um determinado risco.

Uma vez calculado o risco, a EACS actualizou (Nov 2015), as recomendações específicas para a prevenção e tratamento de DCV em doentes com VIH (Anexo 1).

Efeito da TARc no risco de DCV

O estudo D.A.D (The DAD Study Group 2007), envolveu 23468 doentes com VIH a viver na Austrália, Europa e Estados Unidos da América. Este estudo verificou uma maior incidência de EAM em doentes sob TARc, especialmente quando certas classes de fármacos como IP e INTR estavam presentes. No entanto, este efeito parecia depender mais do fármaco utilizado do que da classe de fármacos em si. Em relação aos IP, esquemas com lopinavir-ritonavir ou indinavir foram relacionados a um aumento na incidência de EAM (Worm SW et al 2010). O mesmo não se verificou para novos IP como o atazanavir (Zanni MV et al 2014) enquanto o darunavir continua sob investigação. Actualmente acredita-se até que, alguns IP como o atazanavir podem ter um efeito protector cardiovascular na medida em que demonstraram uma diminuição na taxa de progressão da EIMC quando comparados com o darunavir (Stein JH et al 2015).

Quanto aos INTR, esta associação apenas foi observada para a didanosina e para o abacavir (Worm SW et al 2010). Posteriormente, em outros estudos (Kaplan RC et al 2011), inclusive o estudo SMART (The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups 2008), apenas o abacavir, e não a didanosina, foi associado a um maior risco para EAM.

Há também uma evidência maior de que, o início precoce e o uso continuado de TARc, com fármacos cada vez mais actuais, desempenhem um papel importante na diminuição do risco de DCV nesta população. No estudo SMART (The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group 2006), verificou-se que o uso intermitente de TARc aumentava o risco de doença cardiovascular, quando comparado com o uso contínuo dos mesmos fármacos. Isto demonstra que, apesar de uma maior exposição à TARc, o benefício potencial da supressão viral ultrapassa qualquer efeito negativo da exposição aos fármacos, possivelmente devido à redução de citocinas pró-inflamatórias relacionadas com a aterosclerose (Kuller LH et al 2008; Duprez DA et al 2012; Tenorio AR et al 2014). Adicionalmente, estudos demonstraram que uma baixa contagem de CD4 e uma virémia elevada, relacionadas com um início tardio de TARc, estão associados a uma maior incidência de EAM (Triant VA et al 2010; Lang S et al 2012). Contudo este assunto ainda é controverso e não reúne consenso, sendo que estas conclusões não foram confirmadas em todos os estudos como por exemplo numa análise *coorte* da D.A.D (Sabin CA et al 2013).

Os novos esquemas terapêuticos de TARc, assim como o uso de novos fármacos, parecem permitir um mais rápido e mais sustentado controlo virológico e uma maior redução da actividade imunológica e inflamatória. Adicionalmente, parecem ter menos efeitos metabólicos que os esquemas e fármacos antigos, potenciando assim um maior benefício na protecção cardiovascular. Contudo, apesar de uma terapêutica eficaz na supressão virológica, a actividade do sistema imunológico mantém-se patente, sendo necessárias novas estratégias direccionadas para a actividade inflamatória e imunológica persistente.

Inibidores da Integrase

A enzima integrase é a responsável pela incorporação do ADN viral no ADN da célula hospedeira. Os inibidores da integrase são uma classe de fármacos promissora no tratamento da infecção pelo VIH, apresentando uma baixa toxicidade sistémica comparativamente aos restantes fármacos ARV, bem como interacções farmacológicas menores que as referidas para as outras classes. Esta baixa toxicidade deve-se ao facto de a enzima integrase não estar presente nas células dos mamíferos tornando assim este fármaco altamente específico para o VIH. Ao inibirem a integração do ADN viral nas células do hospedeiro, bloqueiam a replicação do vírus e a sua disseminação para as outras células do organismo. Devido à baixa toxicidade identificada até ao momento, esta nova classe de fármacos apresenta-se assim como uma forte opção para esquemas terapêuticos em doentes com múltiplas comorbilidades, nomeadamente as relacionadas com o risco cardiovascular.

Actividade Imunológica e Doença Cardiovascular

O sistema imunitário, principalmente os monócitos, os macrófagos e os linfócitos T, desempenham um papel central no desenvolvimento de aterosclerose. Doentes com VIH apresentam marcadores inflamatórios e de actividade imunitária aumentados, alguns dos quais estão directamente ligados com o desenvolvimento de aterosclerose. A TARc, reduzindo a actividade destes marcadores, não a suprime, e, apesar de ainda não ser conhecido o motivo, acredita-se numa causa multifactorial.

Linfócitos T

Vários estudos demonstram um papel fundamental da TARc na redução da actividade dos linfócitos T. *Hunt et al* (2003), verificaram que doentes com VIH sob TARc, apresentavam uma menor actividades destas células quando comparados com doentes que não realizavam qualquer terapêutica. Verificaram também que, quando comparados com a população em geral, estes doentes continuavam, contudo, a apresentar uma maior actividade destas células. *Tebas et al* (2008) verificaram também que a interrupção da TARc conduzia a uma maior actividade das células T.

Ainda não foi possível estabelecer uma relação directa entre a actividade das células T e DCV em doentes com VIH. No entanto, sabe-se que a actividade aumentada destas células conduz a um maior EIMC (*Kaplan RC et al* 2011; *Sabin CA et al* 2013) e este evento está relacionado com incidências aumentadas de EAM.

Monócitos e Macrófagos

Nos seres humanos, os monócitos são classificados como clássicos (CD14⁺⁺, CD16⁻), intermediários (CD14⁺⁺, CD16⁺) ou não clássicos (CD14⁺, CD16⁺⁺) com base na expressão de CD14 e CD16. Acredita-se que alguns destes subtipos são relacionados com o desenvolvimento de aterosclerose.

Na população geral, monócitos intermediários são preditores independentes de eventos cardiovasculares (*Rogacev KS et al* 2012). Doentes com síndrome coronário agudo apresentam níveis elevados de monócitos intermediários, não clássicos e de factor tecidual, que é uma molécula pró-coagulante. Este perfil tem também sido observado em doentes com VIH (*Funderburg NT et al* 2012) fazendo crer assim que a

própria infecção cria um estado com aumento de monócitos pró-ateroscleróticos. CD14 solúvel (sCD14) e o CD163 solúvel (sCD163) são ambos marcadores de activação de monócitos-macrófagos que se encontram elevados nestes doentes. O primeiro está associado a aterosclerose subclínica e a doença cardiovascular clínica. O segundo está associado a inflamação arterial e também ao desenvolvimento de aterosclerose subclínica. Estes achados sugerem que a activação de monócitos e de macrófagos pode desempenhar um papel no desenvolvimento de patologia cardiovascular em doentes infectados.

A infecção pelo VIH também pode acelerar o processo de desenvolvimento de aterosclerose. Acredita-se que o papel que a infecção tem na disfunção dos macrófagos pode estar na origem destes eventos. A remoção do colesterol dos macrófagos pelas HDL, é um processo que protege contra o desenvolvimento de placas de aterosclerose. Um dos processos iniciais e essenciais para este efeito envolve a capacidade de efluxo de colesterol (CEC) dos macrófagos. A CEC encontra-se diminuída nos doentes com VIH, quando comparados com a população geral. A TARc permite que a CEC retorne a valores comparáveis aos da população geral protegendo assim contra o desenvolvimento de aterosclerose (Lo J et al 2014).

Activação imunitária sustentada apesar da TARc

A actividade aumentada e sustentada do sistema imunitário em doentes , sob TARc, pode ser explicada por diversos motivos. Co-infecção, baixos níveis de replicação viral sustentada e translocação microbiana são algumas das explicações possíveis. Estudos demonstram que baixos níveis de replicação viral sustentada em doentes com VIH estão associados a um aumento do sCD163 e da actividade de células T (Hunt PW et al 2003; Beltrán LM et al 2014).

Outra área de crescente interesse também tem sido a translocação microbiana ao longo do sistema gastrointestinal, que acredita-se poder ser fonte de inflamação continua em doentes com VIH.

Brenchley et al (2006) reportaram que doentes com VIH apresentavam concentrações aumentadas de lipopolissacarídeos (LPS). Estes são componentes de bactérias Gram negativas que têm provavelmente origem na translocação destas bactérias ao longo do sistema gastrointestinal. A concentração de LPS diminui quando é iniciada a TARc, mantendo-se no entanto em valores superiores aos da população geral. Verificou-se uma concentração aumentada da LPS em doentes sob TARc, estando associada a uma maior progressão do EIMC (Kelesidis T et al 2012).

Este estudo sugere assim que a translocação microbiana persistente ao longo de um sistema gastrointestinal permeável, em doentes sob TARc, predispõe a uma maior actividade imunitária crónica e ao desenvolvimento de aterosclerose.

Controladores Elite

Controladores elite, são um raro grupo de pessoas infectadas com o VIH que conseguem manter a supressão viral sem TARc. *Pereyra et al* (2012), através da ACTAC, verificaram uma maior prevalência de placas coronárias nestes doentes, quando comparados com indivíduos não infectados. Comparando este dois grupos, os controladores elite apresentavam também níveis mais elevados de sCD163, sCD14 e células T. Verificaram também uma maior prevalência destas placas neste grupo, quando comparados com indivíduos sob TARc. *Hsue et al* (2009) verificaram também um maior EIMC em controladores elite, para além de maiores níveis de proteína C reactiva, quando comparados com indivíduos não infectados. Estes estudos demonstram que, indivíduos que nunca foram expostos a TARc, podem ter um mais rápido desenvolvimento de aterosclerose, provavelmente como resultado de uma actividade imunitária e inflamatória persistente que em nada está relacionada com os efeitos da TARc no sistema cardiovascular.

Conclusão

Ao longo desta revisão tornou-se evidente que, à medida que a esperança média de vida aumenta nestes doentes, a incidência e a prevalência de doenças cardiovasculares vai aumentar caso não sejam tomadas medidas específicas.

São necessárias estratégias rigorosas e proactivas para a prevenção de DCV neste grupo, estratégias estas que necessitam ser direccionadas aos factores de risco tradicionais e VIH específicos, como a actividade imunitária e inflamatória persistente.

A cessação tabágica é fundamental na população geral, mas assume uma especial importância neste grupo, tendo-se verificado que contribuição do tabaco e da infecção pelo VIH no desenvolvimento de aterosclerose e de DCV, são factores independentes e comparáveis em intensidade.

É também necessário um maior controlo da dislipidemia, pois está comprovado que a infecção está relacionada com o aumento dos níveis de colesterol total e de triglicerídeos. A utilização de anti-dislipidémiantes deve ser mandatória, sendo no entanto necessário ter em atenção quais os fármacos utilizados devido a possíveis interacções com a TARc.

A utilização precoce e continua de novos esquemas de TARc podem ajudar a minimizar o risco de DCV, ao suprimirem a replicação viral e ao diminuírem a actividade imunitária e inflamatória. No entanto são necessários mais estudos neste campo, pois apesar de um esquema TARc optimizado, a actividade inflamatória e imunitária persiste conferindo a este grupo um maior risco de desenvolver placas de aterosclerose coronária, cuja morfologia se apresenta mais susceptível à ruptura e por isso, conduzindo a eventos coronários agudos..

Referências Bibliográficas

Beltrán LM, Muñoz Hernández R, de Pablo Bernal RS, et al. (2014) Reduced sTWEAK and increased sCD163 levels in HIV-infected patients: modulation by antiretroviral treatment, HIV replication and HCV co-infection. *PLoS One*; **9**: e90541.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. (2006) Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*; **12**: 1365–71.

Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Gougeon ML. (2002) Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipo- dystrophy syndrome. *Eur J Clin Invest*; **32**:43-50.

Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. (2003) Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*; **33**: 506–12.

Desai M, Joyce V, Bendavid E, et al. (2015) Risk of cardiovascular events associated with current exposure to HIV antiretroviral therapies in a US veteran population. *Clin Infect Dis*; **61**: 445–52.

Dowell P, Flexner C, Kwiterovich PO, Lane MD. (2000) Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem*; **275**:41325-32.

Dube M, Zackin R, Tebas P, et al. (2002) Prospective study of regional body composition in antiretroviral-naïve subjects randomized to receive zidovudine + lamivudine or didanosine+stavudine combined with nevirapine, efavirenz, or both: A5005s, a study of ACTG 384. *Antivir Ther*; **L18**.

Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al, (2012) for the INSIGHT SMART Study Group. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*; **7**: e44454.

Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloirier J, Tremblay CL. (2011) Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*; **57**: 245–53.

Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. (2013) HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*; **173**: 614–22.

Funderburg NT, Zidar DA, Shive C, et al. (2012) Shared monocyte subset phenotypes in HIV-1 infection and in uninfected subjects with acute coronary syndrome. *Blood*; **120**: 4599–608.

Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. (2003) Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations: women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr*; **34**:58-61.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al, (2014) and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; **63**: 2935–59.

Grunfeld C, Delaney J, Wanke C, et al. (2009) Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*; **23**:1841-9.

Grunfeld C. (2002) Basic science and metabolic disturbances. In: Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 7–12 :81. abstract.

Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. (2001) Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipo- dystrophy. *Clin Infect Dis*; **32**:130-9.

Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al, (2011) and the Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*; **53**: 1130–39.

Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. (2002) Antiretro- viral treatment patterns and incident HIV- associated morphologic and lipid abnormal- ities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*; **30**:440-7.

Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. (2009) Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*; **23**: 1059–67.

Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. (2009) HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*; **95**: 1826–35.

Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. (2003) T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*; **187**: 1534–43.

Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, et al. (2011) T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis*; **203**: 452–63.

Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. (2012) Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*; **206**: 1558–67.

Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. (2002) Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*; **30**: 471–77.

Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al, (2008) for the INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*; **5**: e203.

Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al, (2010) for the French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*; **24**: 1228–30.

Lang S, Mary-Krause M, Simon A, et al, (2012) and the French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS CO4. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*; **55**: 600–07.

Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA. (2000) HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;20:2625-9.

Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, et al. (2000) HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res*;47:121-9.

Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. (2001) Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*;15:1389-98.

Lifson A, Neuhaus J, Arribas J, van den Berg-Wolf M, Labriola A, Read T. (2010) Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. *Am J Public Health*;100:1896-903.

Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. (2010) Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*; **24**: 243–53.

Lo J, Rosenberg ES, Fitzgerald ML, et al. (2014) High-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux capacity is improved by treatment with antiretroviral therapy in acute human immunodeficiency virus infection. *Open Forum Infect Dis*; **1**: ofu108.

Longenecker CT, Funderburg NT, Jiang Y, et al. (2013) Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV Med*; **14**: 385–90.

Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. (2003) Prospective evaluation of the effects of anti-retroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS*;17:971-9.

Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, et al. (2001) Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*;357:592-8.

Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, et al, (2014) for the INSIGHT SMART and ESPRIT Study Groups. Adjudicated morbidity and mortality outcomes by age among individuals with HIV infection on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS One*; **9**: e95061.

Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al, (2014) for the ANRS EN20 Mortalité 2010 Study Group. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*; **28**: 1181–91.

Murata H, Hruz PW, Mueckler M. (2000) The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*;275:20251-4.

Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. (2003) Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in anti-retroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS*;17:2603-14.

Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. (2003) Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS*;17:1329-38.

Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. (2007) Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*; **44**: 1625–31.

- Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, et al. (2015) HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*; **68**: 209–16.
- Pereyra F, Lo J, Triant VA, et al. (2012) Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*; **26**: 2409–12.
- Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. (2014) Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med*; **160**: 458–67.
- Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. (2003) Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*; **289**: 2978–82.
- Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, et al. (2012) CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*; **60**: 1512–20.
- Sabin CA, Ryom L, De Wit S, et al, (2013) for the D:A:D Study Group. Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS*; **27**: 2735–48.
- Savès M, Chêne G, Ducimetière P, et al. (2003) Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*; **37**: 292–8.
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al, (2015) on behalf of the ATHENA observational cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*; **15**: 810–18.
- Stein JH, Ribaudo HJ, Hodis HN, et al. (2015) A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS*; **29**: 1775–83. 57
- Tebas P, Henry WK, Matining R, et al. (2008) Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS One*; **3**: e2021.
- Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. (2014) Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*; **210**: 1248–59.
- Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. (2010) Smoking 44 among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS Behav*; **14**: 824–35.
- The DAD Study Group. (2007) Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*; **356**: 1723–35. 54
- The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups. (2008) Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*; **22**: F17–24.
- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. (2006) CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*; **355**: 2283–96.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. (2007) Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*; **92**: 2506–12.

Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. (2010) Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US healthcare system. *J Acquir Immune Defic Syndr*; **55**: 615–19.

Wallace J, Rao A, Glassroth J, et al. (1993) Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am Rev Respir Dis*;148:1523-9.

WHO. HIV/AIDS: data and statistics. 2014. <http://www.who.int/hiv/data/en/> (acesso 19 de Dezembro, 2015).

Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, et al. (2003) Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes*;52:918-25.

Worm SW, De Wit S, Weber R, et al. (2009) Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Circulation*; 119: 805–11.

Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. (2011) Elevated triglycerides and risk of myocardial infarction in HIV-positive persons. *AIDS*;25: 1497–504. 51

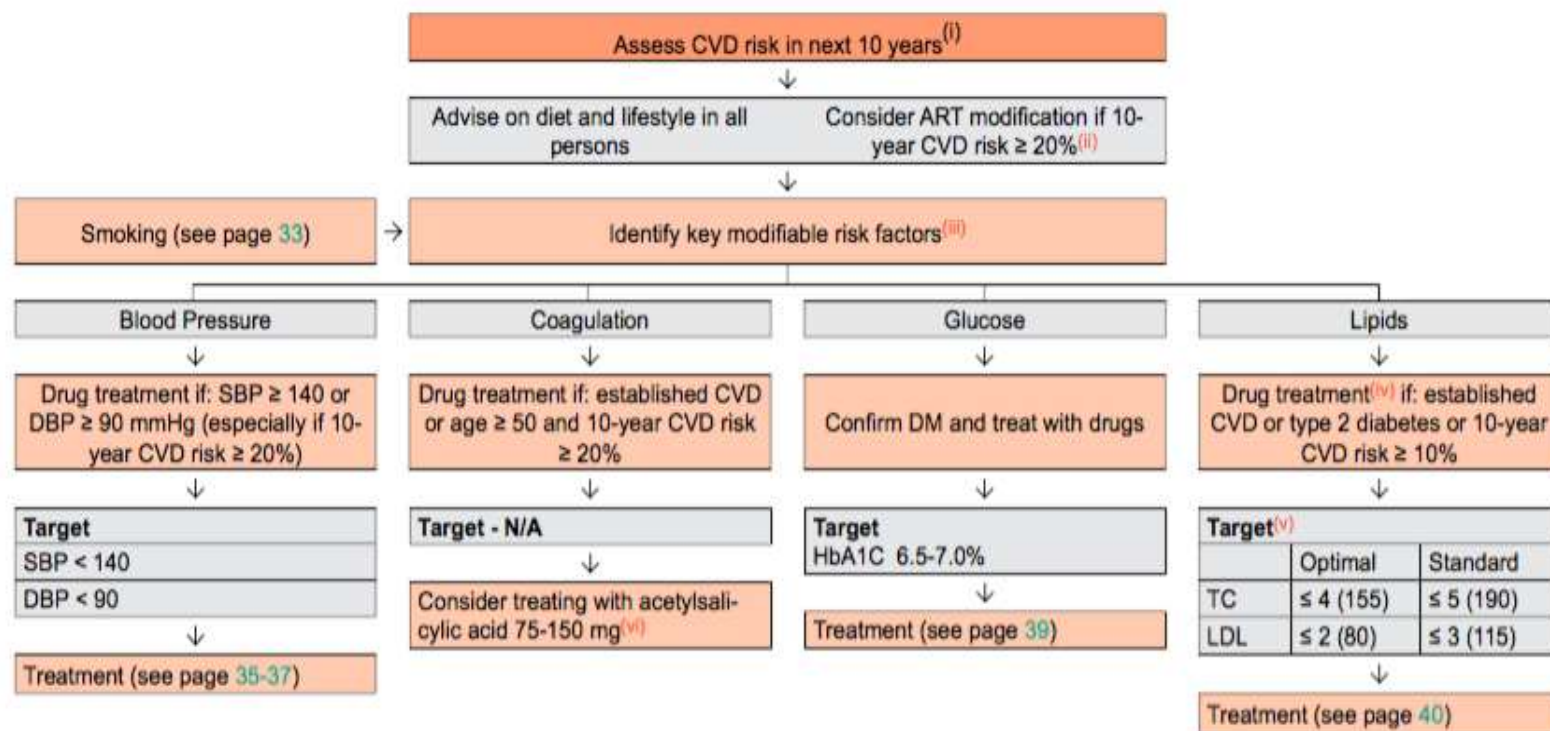
Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. (2010) Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*; **201**: 318–30.

Young J, Xiao Y, Moodie EE, et al. (2015) Effect of cumulating exposure to Abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*; **69**: 413–21.

Zanni MV, Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. (2014) Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nat Rev Cardiol*; **11**: 728–41.

ANEXOS

Anexo 1



Fonte: EACS – European AIDS Clinical Society – Guidelines 2015